

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-246264

(43)Date of publication of application : 01.11.1991

(51)Int.CI.

C07C229/22
C07C227/16
C07C229/30
C07D307/33

(21)Application number : 02-040393

(71)Applicant : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD
TAITO KK

(22)Date of filing : 20.02.1990

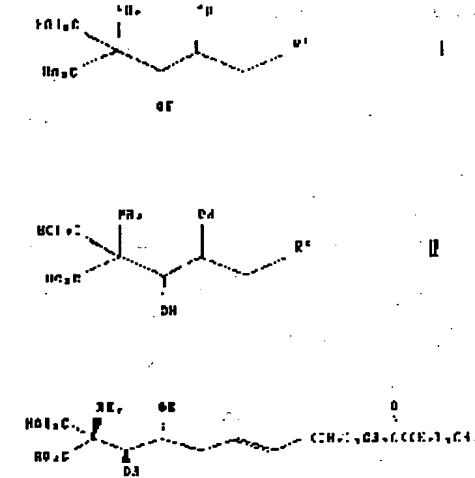
(72)Inventor : FUJITA TETSUROU
INOUE KENICHIRO

(54) NOVEL PROCESS FOR PRODUCTION OF 2-AMINOPENTANOIC ACID COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To easily obtain the subject compound useful as an immunosuppressing agent in short steps by using a specific compound, its γ -lactone compound or the compound protected with a protecting group as a starting raw material and subjecting the compound to Clemmensen reduction reaction.

CONSTITUTION: The objective compound of formula II (R₂ is alkyl or alkenyl) can be produced by using a compound of formula I (R₁ is alkyl or alkenyl having carbonyl group in the chain), its γ -lactone compound or the compound protected with a protecting group as a starting raw material, subjecting the compound to Clemmensen reduction reaction in an inert solvent using e.g. zinc amalgam and hydrochloric acid and, as necessary, subjecting the reaction product to γ -lactone ring cleaving reaction and/or deprotection reaction. The starting raw material is preferably a γ -lactone compound having protected N and O and produced by treating myriocin of formula III with acetic anhydride in pyridine.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑪ 公開特許公報 (A) 平3-246264

⑤Int.Cl.⁵C 07 C 229/22
227/16
229/30
C 07 D 307/33

識別記号

庁内整理番号

⑪公開 平成3年(1991)11月1日

6742-4H
6742-4H
6742-4H

6971-4C C 07 D 307/32

Q

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑥発明の名称 2-アミノペンタン酸化合物の新規な製造法

⑦特 願 平2-40393

⑧出 願 平2(1990)2月20日

⑨発明者 藤多哲朗 京都府向日市鶴冠井町大極殿40番地23

⑩発明者 井上謙一郎 大阪府大阪市東住吉区南田辺5-12-10

⑪出願人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

⑫出願人 台糖株式会社 東京都中央区日本橋本町4丁目13番5号

⑬代理人 弁理士 高島一

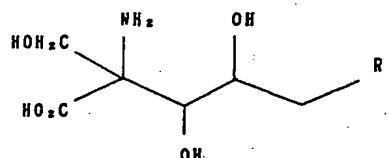
明細書

1. 発明の名称

2-アミノペンタン酸化合物の新規な製造法

2. 特許請求の範囲

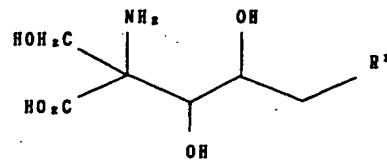
(1) 一般式



(式中、R'は鎖中にカルボニル基を有するアルキル基またはアルケニル基を示す。)

により表わされる化合物、その α -ラクトン化合物、または保護基により保護された化合物をクレメンゼン還元反応に付し、必要に応じ α -ラクトン環開裂反応および/または脱保護基反応に付することを特徴とする一般式

- 以下余白 -



(式中、R''はアルキル基またはアルケニル基を示す。)

により表わされる2-アミノペンタン酸化合物、その α -ラクトン化合物、または保護基により保護された化合物の新規な製造法。

3. 発明の詳細な説明

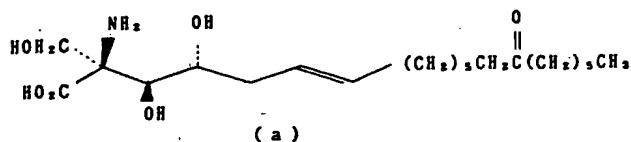
(産業上の利用分野)

本発明は、医薬、特に免疫抑制剤として有用な2-アミノペンタン酸化合物の新規な製造法に関する。

(従来の技術)

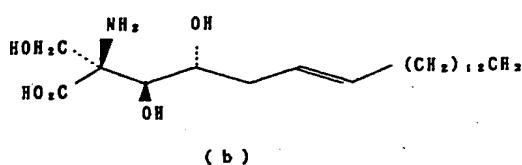
特開平1-104087号公報には、イザリア (Isaria) 属微生物から免疫抑制物質が産生されることを、およびその免疫抑制物質がマイリオシン (Myriocin、以下 ISP-1ともいう) であるこ

とが開示されている。このマイリオシン (ISP-1) とは、式



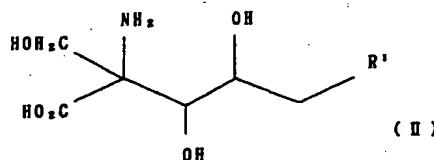
により表わされ、たとえば米国特許第3928572号明細書により抗真菌作用を有することが知られていた。

ISP-1および関連誘導体の免疫抑制剤については、国際出願PCT/JP88/00933により、さらに新規な誘導体が特願平1-176914号により特許出願されている。なかでも、後の特許出願ではISP-1と同等以上の免疫抑制活性を有する式



前記課題を解決するために、本発明者らは誠意研究したところ、クレメンゼン還元反応を適用することにより容易に目的物が得られることを見出し、本発明方法を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式



(式中、R' は鎖中にカルボニル基を有するアルキル基またはアルケニル基を示す。)

により表わされる化合物、その τ -ラクトン化合物、または保護基により保護された化合物をクレメンゼン還元反応に付し、必要に応じ τ -ラクトン環開裂反応および/または脱保護基反応に付することを特徴とする一般式

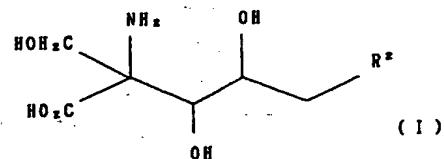
により表わされる化合物が開示されている。

〔発明が解決しようとする課題〕

前記特願平1-176914号によると、式(a)の化合物は式(a)の化合物をビリジン中、無水酢酸で処理して得られる窒素、酸素原子がアセチル基で保護された τ -ラクトン化合物をドライアイスの存在下に水素化ホウ素ナトリウムによりカルボニル基を還元し、得られたヒドロキシ化合物に1,1'-チオカルボニルジイミダゾールを反応させ、次いで水素化トリプチル錫および2,2'-アゾ(イソブチロニトリル)にてラジカル還元し、最後にアルカリ加水分解反応に付すことにより製造される旨、記載されている。

しかしながら、当該方法は工程が長い上に、個別の工程の収率が高くないため、より容易に式(b)の化合物を含む5位がアルケニル基で置換された2-アミノベンタン酸化合物の新規な製造法が必要であった。

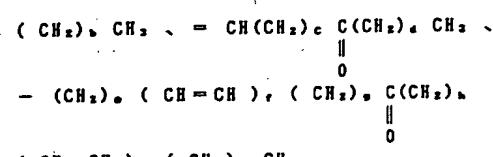
〔課題を解決するための手段〕



(式中、R' はアルキル基またはアルケニル基を示す。)

により表わされる2-アミノベンタン酸化合物、その τ -ラクトン化合物、または保護基により保護された化合物の新規な製造法に関する。

前記定義中、R' の鎖中にカルボニル基を有するアルキル基またはアルケニル基とは $-(CH_2)_aC=O$



(ここで、a～jの各記号は0または1～20の整数を示す。)

により表わされる。また、R' のアルキル基また

はアルケニル基としては、前記R'の例示された置換基において、カルボニル基がメチレンに還元された基に対応する。

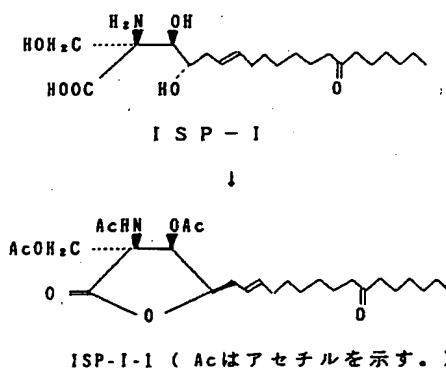
本発明の目的化合物(I)においては、金属塩化合物または酸付加塩化合物、水和物またはその他の溶媒和物が包含され、さらに、個々の光学異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ体も包含される。

本発明方法を実施するに当っては、好ましくは式(a)で示されるISP-Iをビリジン中、無水酢酸で処理して得られる窒素および酸素原子が保護された τ -ラクトン化合物を出発原料とするのがよい。保護基としては、アセチル以外に有機合成上常用されているクロロアセチル、ベンゾイル、 α -ブロトキシカルボニル、ビラニルなどが用いられる。

クレメンゼン還元反応は、それ自体公知であり、反応に不活性な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノールなど)中、亜鉛末

が、本発明はこれらにより限定されるものではない。

参考例1



ISP-I 8.10 g に室温中ビリジン 6.5 ml を加え、激しく攪拌しながら無水酢酸 7.0 ml を加えた。約1時間攪拌を続け、ISP-I が完全に溶けた後、攪拌を止め、一夜放置した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出後、1 N 塩酸、5% 炭酸水素ナトリウム、饱和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、有機層を乾燥した。溶媒を留去して得

または亜鉛アマルガムと塩酸とを用いて一般式(II)の化合物に対応する窒素および酸素原子が保護された τ -ラクトン化合物に反応させることにより、一旦カルボニル基がメチレン基に還元された化合物が得られる。好ましくは塩酸の代りに塩化水素ガスを饱和させた無水酢酸を用いるのがよい。反応は室温下または加熱下に5~30時間程度で進行する。

得られた化合物は、常法によりアルカリ加水分解反応に付すことにより目的とする一般式(I)の化合物が得られる。

目的物は抽出、シリカゲルクロマト、分別蒸留、再結晶法などにより単離精製することができる。

(作 用)

本発明のように、クレメンゼン還元反応を行なうことにより、免疫抑制剤として有用な一般式(I)の化合物が容易に製造される。

(実 施 例)

以下、実施例により本発明を具体的に説明する

た油状残渣 10.08 g を酢酸エチル:ヘキサン=7:3 を展開溶媒としてシリカゲルカラム(300 g)で分離した。900~1700 ml 溶出分を合わせて減圧濃縮し、目的とする ISP-I-1 9.29 g を無色透明油状物質として得た(収率 91.4%)。

—以下余白—

IR ν_{max} (CHCl₃) (cm⁻¹): 2930, 1760, 1690, 1380,

1220

¹H-NMR (200MHz, in CDCl₃, Ref: TMS), δ : 6.05 (1H, br. s., -NHAc), 5.79 (1H, d, J=4.4Hz, 3-H), 5.57 (1H, dt, t-like, J=15.4, 6.3Hz, 7-H), 5.38 (1H, dt, t-like, J=15.4, 6.4Hz, 6-H), 4.72 (1H, ddd, J=7.6, 5.1, 4.6Hz, 4-H), 4.51 (2H, s, 21-Hz), 2.5~2.2 (2H, m, 5-Hz), 2.38 (4H, t, J=7.5Hz, 13-, 15-Hz), 2.10 (3H, s, -Ac), 2.05 (3H, s, -Ac), 2.03 (3H, s, -Ac), 2.1~1.9 (2H, m, 8-Hz), 1.55 (4H, quin., J=6.8Hz, 12, 16-Hz), 1.27 (12H, br. s, 9~11, 17~19-Hz), 0.88 (3H, t, J=6.5Hz, 20-Hz)

¹³C-NMR (100MHz, in CDCl₃, Ref: TMS), δ : 211.37

(s, 14-C), 172.32 (s, >C=O), 170.08 (s, >C=O), 169.27 (s, >C=O), 168.75 (s, >C=O), 135.04 (d, 6-C), 123.16 (d, 7-C), 81.62 (d, 4-C), 72.01 (d, 3-C), 62.75 (t, 21-C), 62.73 (s, 2-C), 42.85, 42.77 (each t, 13, 15-C), 32.46, 32.20, 31.63 (each t,

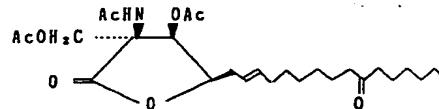
5-, 8-, 18-C), 29.11, 29.00, 28.97, 28.91, 23.91, 23.85 (each t, 9~12, 16, 17-C), 22.76 (q, -COMe), 22.50 (t, 19-C), 20.55 (q, -COMe), 20.31 (q, -COMe), 14.00 (q, 20-C)

EI-MS m/z: 509, 491, 382, 348, 279, 129, 43

HREI-MS: C₂₇H₄₃NO₈ として、計算値: 509.2990、実測値: 509.2998

実施例 1

(1)



ISP-I-1



ISP-I-13r

ISP-I-1 7.804 g の塩化水素飽和-無水酢酸液

(156-1) に、塩化ナトリウム-冰浴で冷却下、ゆっくりと攪拌しながら約29.5 g の活性化した亜鉛末を少しづつ加えた。添加完了後、さらに1.5時間冷却下攪拌を続けた。反応液を綿栓濾過して、氷水中に移し、残査の亜鉛末は酢酸エチルで洗浄した。洗浄酢酸エチル層で反応液を振盪抽出、水層を再び酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮に付し、淡黄色油状残査約7 gを得た。これを直ちに酢酸エチル:ヘキサン=7:3を展開溶媒としてシリカゲルカラム (140 g) で精製、分離し、ISP-I-13r 6.204 g を無色透明油状物質として得た。(収率 81.7%)

IR ν_{max} (CHCl₃) (cm⁻¹): 1780, 1755, 1685, 1500,

1030

¹H-NMR (200MHz, in CDCl₃, Ref: TMS) δ : 5.99 (1H, br. s., -NH), 5.79 (1H, d, J=4.4Hz, 3-H), 5.58 (1H, dt, t-like, J=15.3, 6.6Hz, 7-H), 5.39 (1H,

dt, t-like, J=15.3, 7.1Hz, 6-H), 4.71 (1H, ddd, J=7.1, 5.6, 4.4Hz, 4-H), 4.52 (2H, br. s., 21-Hz), 2.39 (2H, m, 5-Hz), 2.10 (3H, s, -Ac), 2.05 (3H, s, -Ac), 2.03 (3H, s, -Ac), 2.01 (2H, m, 8-Hz), 1.26 (22H, br. s., 9~19-Hz), 0.88 (3H, t, J=6.4Hz, 20-Hz)

¹³C-NMR (50MHz, in CDCl₃, Ref: TMS) δ : 172.44 (s, >C=O), 170.17 (s, >C=O), 169.42 (s, >C=O), 168.89 (s, >C=O), 135.29 (d, 6-C), 122.96 (d, 7-C), 81.66 (d, 4-C), 71.93 (d, 3-C), 62.73 (t, 21-C), 62.64 (s, 2-C), 32.57, 32.18, 31.91 (each t, 5-, 8-, 18-C), 29.68, 29.68, 29.68, 29.68, 29.68, 29.51, 29.36, 29.21, 29.21 (each t, 9~17-C), 22.77 (q, -COMe), 22.70 (t, 19-C), 20.58 (q, -COMe), 20.34 (q, -COMe), 14.11 (q, 20-C)

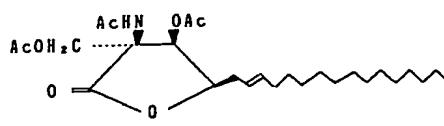
EI-MS m/z: 495, 436, 376, 334, 265, 151, 129,

43

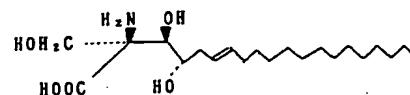
HREI-MS: C₂₇H₄₃NO₈ として、計算値: 495.31975、

実測値: 495.31864

(2)



ISP-I-13 r



ISP-I-13

ISP-I-13 r 3.102 g をメタノール 150 mL に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 37.6 mL を加えて窒素気流下、一夜加熱還流した。反応液を 1 N 塩酸で中和し、析出した無色物質を吸引濾取した。ここに得た沈殿を充分に水洗し、さらにメタノール水(1:1)で 1 回洗浄し、減圧下乾燥して ISP-I-13 2.018 g を得た(収率 83.2%)。融点 186 °C
IR ν_{max} (KBr) (cm^{-1}): 3400, 3200, 1660, 1565, 1525, 1465

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, in CD_3OD , Ref: TMS) δ : 5.54 (1H, dt, t-like, $J=15.4, 5.9\text{Hz}$, 7-H), 5.38 (1H, dt, t-like, $J=15.4, 6.1\text{Hz}$, 6-H), 4.00 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$, 21-H), 3.86 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$, 21-H), 3.83 (1H, br. t., $J=7.3\text{Hz}$, 4-H), 3.78 (1H, br. s., 3-H), 2.26 (2H, br. t., $J=6.8\text{Hz}$, 5-H), 2.00 (2H, m, 8-H), 1.28 (22H, br. s., 9 ~ 19-H), 0.90 (3H, t, $J=6.5\text{Hz}$, 20-H)

PAB-MS m/z : 388, 104, 57, 45, 29

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ として

計算値 C: 65.08, H: 10.66, N: 3.61

実測値 C: 64.78 H: 10.91, N: 3.61

特許出願人 吉富製薬株式会社

特許出願人 台糖株式会社

代理人 弁理士 高島



手続補正 (自発)

平成3年1月31日

特許庁長官 殿



1. 事件の表示

平成2年特許願第40393号

2. 発明の名称

2-アミノペンタン酸化合物の新規な製造法

3. 指定する者

事件との関係 特許出願人

氏名(名称) 吉富製薬株式会社

台糖株式会社

4. 代理人 ④541

住所 大阪市中央区平野町三丁目3番9号

(鶴木ビル)

電話 (06) 227-1156

高島国際特許事務所

氏名 弁理士(8079)高島

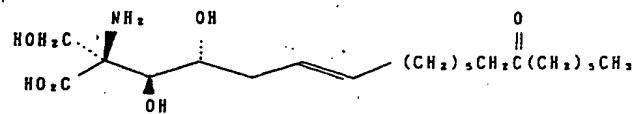


5. 指定の対象

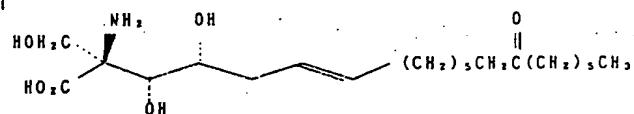
明細書の「発明の詳細な説明」の箇

6. 指定の内容

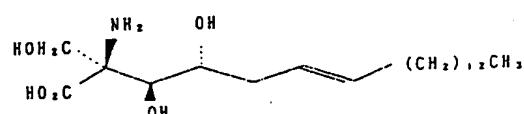
(1)明細書第3頁の構造式(a)



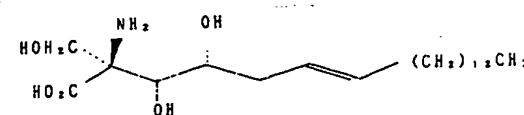
を以下の通り訂正する。



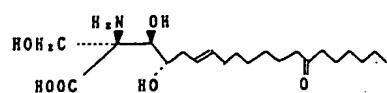
(2)明細書第3頁の構造式(b)



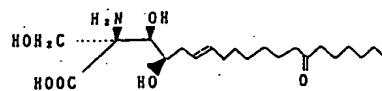
を以下の通り訂正する。



(3)明細書第9頁の構造式 ISP-I

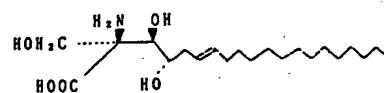


を以下の通り訂正する。



(4)明細書第11頁第4行の「5.79 (1H, d, J=4.4Hz, 3-H)」を「5.79 (1H, d, J=4.4Hz, 3-H)」に訂正する。

(5)明細書第15頁の構造式ISP-I-13



を以下の通り訂正する。

